



TITLE:

Association of zinc administration with growth suppression of intracranial aneurysms via induction of A20(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Hayashi, Kosuke

CITATION:

Hayashi, Kosuke. Association of zinc administration with growth suppression of intracranial aneurysms via induction of A20. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-07-27

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22695>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	林 晃佑
論文題目	Association of zinc administration with growth suppression of intracranial aneurysms via induction of A20 (亜鉛は A20 を介して脳動脈瘤の増大抑制に関与する)		
(論文内容の要旨)			
<p>脳動脈瘤は有病率が2-5%と高く、脳卒中の中で最も予後不良であるくも膜下出血の主たる原因疾患である。くも膜下出血は死亡率のみならず、重大な後遺症をきたす頻度も高いため、脳動脈瘤の破裂予防は大きな社会的意義を持つ。脳動脈瘤破裂予防のための治療は、現時点では開頭クリッピング術もしくはコイル塞栓術などの一定の手術リスクを伴う外科治療しかない。より低侵襲な内科治療の開発は喫緊の課題である。</p> <p>脳動脈瘤の発生・増大・破裂の機序については、近年マクロファージを主体とする慢性炎症が関与していることが報告されている。亜鉛は脱ユビキチン化酵素であるA20を介し、様々な慢性炎症疾患モデルにおいて抗炎症作用が報告されている。</p> <p>7週齢オスのSprague Daley (SD) ラットに対側総頸動脈の結紮による血行力学的負荷・腎動脈結紮と高塩分食による高血圧の誘導・コラーゲンとエラスチンを架橋するβ-aminopropionitrile (BAPN) 投与により、頭蓋内動脈に脳動脈瘤を誘導した。このモデルを用いて、硫酸亜鉛 (50mg/ml) 水溶液を腹腔内 (3mg/kg/day) 投与した群、PBS (50mg/ml) を投与したVehicle群、脳動脈瘤を誘導しないControl群の3群に分けて検討を行った。</p> <p>脳動脈瘤誘導4週後の脳動脈瘤の発生率は亜鉛投与群とVehicle群に差はなかったが、亜鉛投与群で脳動脈瘤の大きさが有意に小さかった(亜鉛投与群 (n=8) 37.1 ± 5.4 μm、Vehicle群 (n=8) 80.4 ± 7.8 μm、P<0.01)。また脳動脈瘤壁の菲薄化も亜鉛投与群では抑制された(亜鉛投与群 (n=8) 0.59 ± 0.05、Vehicle群 (n=8) 0.30 ± 0.04 μm、P<0.01)。免疫染色では、亜鉛投与群で内膜・中膜にA20の発現が亢進していた。Western blottingでも、亜鉛投与群のA20の蛋白発現はVehicle群よりも亢進しており (P<0.01)、NF-κBのリン酸化が抑制されていた (P<0.01)。炎症刺激によりIκBαがリン酸化されるとNF-κBが活性化され核内移行するが、亜鉛投与群ではIκBαのリン酸化が抑制されていた。A20はIκBαのリン酸化を抑制することが知られているが、亜鉛投与によりA20の発現が亢進して、脳動脈瘤壁のNF-κBの活性化が抑制され、脳動脈瘤増大抑制につながる機序が示唆された。</p> <p>近年先進諸国では、食事の欧米化に伴い亜鉛の摂取不足が問題となっている。特に高齢者では亜鉛欠乏が多くみられ、皮膚炎や創傷治癒遅延などの原因となっている。脳動脈瘤は年齢とともに罹患率は高くなりその原因は不明であるが、亜鉛欠乏が関与している可能性もある。今回の研究は、亜鉛投与がヒトにおいても脳動脈瘤の増大や破裂を抑制する可能性を示唆するものである。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>脳動脈瘤は脳卒中の中で最も予後不良であるくも膜下出血の主たる原因疾患である。脳動脈瘤の発生・増大・破裂には、マクロファージを主体とする慢性炎症が関与していることが報告されている。亜鉛はジンク（亜鉛）フィンガー領域を持つ脱ユビキチン化酵素の A20 を介して、様々な慢性炎症疾患モデルにおいて抗炎症作用を示すことが報告されている。</p> <p>本研究では、ラットの頭蓋内に脳動脈瘤を誘導する疾患動物モデルを用いて、亜鉛投与が脳動脈瘤の増大を抑制するかを検討した。その結果、亜鉛投与群で、誘導される脳動脈瘤の大きさは有意に小さく、動脈瘤壁の菲薄化も有意に抑制されていた。亜鉛投与群では、脳動脈瘤の内膜・中膜に A20 蛋白の発現の亢進を認め、亜鉛投与群では NF-κB のリン酸化が抑制されていた。また、亜鉛投与群では、NF-κB を活性化させ核内移行させることが知られている IκBα のリン酸化が抑制されていた。以上より、亜鉛投与が、脳動脈瘤壁の A20 の発現上昇を介して、NF-κB の活性化を抑制し、脳動脈瘤増大を抑制する機序が示唆された。</p> <p>この研究結果は、亜鉛投与による脳動脈瘤の増大抑制効果とその機序の解明に大きく貢献するものである。また、亜鉛投与がヒト未破裂脳動脈瘤においても、その増大や破裂を抑制する可能性が示唆され、脳動脈瘤増大・破裂抑制のための新たな治療法開発につながるものである。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値のあるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和2年6月24日実施の論文の内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			